






MEDICINAL COMPOSITION**Publication number:** JP58174318 (A)**Publication date:** 1983-10-13**Inventor(s):** ROBAATO CHIYAARUZU HAIDAA; JIYOOJI
KONTOGIORUGESU; JIYATSUKU SHIRUBAA**Applicant(s):** NAT RES DEV**Classification:****- international:** **A61K31/44; A61K31/4412; A61K31/4418; A61K31/4425;
A61P7/06; A61P39/02; C07D213/69; C07D309/40; C07D309/00;
A61K31/44; A61K31/4412; A61K31/4418; A61K31/4425;
A61P7/00; A61P39/00; C07D213/00; (IPC1-7): A61K31/44;
C07D213/69; C07D309/40****- European:** C07D213/69**Application number:** JP19830049676 19830324**Priority number(s):** GB19820008608 19820324**Also published as:** JP5015693 (B)
 JP1809700 (C)
 US4840958 (A)
 NL990031 (I1)
 JP58174319 (A)

more >>

Abstract not available for JP 58174318 (A)

Abstract of corresponding document: **US 4840958 (A)**

Pharmaceutical compositions containing a 3-hydroxypyrid-2-one or 3-hydroxypyrid-4-one in which the hydrogen atom attached to the nitrogen atom is replaced by an aliphatic hydrocarbon group of 1 to 6 carbon atoms and, optionally, in which one or more of the hydrogen atoms attached to ring carbon atoms are replaced by an aliphatic hydrocarbon group of 1 to 6 carbon atoms, or a salt thereof containing a physiologically acceptable cation, are of value for removing toxic amounts of metals, particularly iron, from the body. These compositions are useful in the treatment of iron overloads.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑪ 日本国特許庁 (JP)

⑫ 特許出願公開

⑬ 公開特許公報 (A)

昭58—174318

⑭ Int. Cl.³
A 61 K 31/44
// C 07 D 213/69
309/40

識別記号
A C C

庁内整理番号
6675—4C
7138—4C
7169—4C

⑮ 公開 昭和58年(1983)10月13日
発明の数 3
審査請求 未請求

(全 11 頁)

⑯ 医薬用組成物

⑰ 特 願 昭58—49676

⑱ 出 願 昭58(1983) 3 月24日

優先権主張 ⑲1982年 3 月24日 ⑳イギリス
(G B)㉑8208608

㉒発 明 者 ロバート・チャールズ・ハイダ
ー
イギリス国イングランド・エセ
ックス・クラクトン・セイント
・オーシス・ポイント・クリア
ー・ロード257番

㉓発 明 者 ジョージ・コントギオルゲス

㉔出 願 人 ナショナル・リサーチ・デイベ
ロップメント・コーポレイショ
ン

イギリス国イングランド・ロン
ドン・エヌ・イー1 6ビー・
ユール・ニューイングトン・コー
ズウエイ101番地

㉕代 理 人 弁理士 青山葆 外2名
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

医薬用組成物

2. 特許請求の範囲

1. 窒素原子に結合した水素原子を炭素数 1
～6 の脂肪族炭化水素基によって置換し、随意に
環状炭素原子に結合した 1 またはそれ以上の水素
原子を炭素数 1 ～6 の脂肪族炭化水素基によって
置換した 3 - ヒドロキシピリド - 2 - オンまたは
3 - ヒドロキシピリド - 4 - オンまたはその生理
学的に許容し得るカチオンを含む塩および生理学
的に許容し得るキャリアーを含む医薬用組成物。

2. 脂肪族炭化水素基が炭素数 1 ～4 である
第 1 項記載の医薬用組成物。

3. 脂肪族炭化水素基がアルキル基である第
1 項または第 2 項記載の医薬用組成物。

4. 脂肪族炭化水素基が炭素数 1 ～3 のアサ
イクリックアルキル基である第 3 項記載の医薬用
組成物。

5. 窒素原子に結合した水素原子および任意

に環状炭素原子に結合した 1 またはそれ以上の水
素原子がメチル、エチル、n - プロピルおよびイ
ソプロピルからなる群から選ばれた同一または異
なった置換基によって置換されている第 1 項記載
の医薬用組成物。

6. ピリドンが窒素原子にのみ置換した 3 -
ヒドロキシピリド - 2 - オンである前項いずれか
に記載の医薬用組成物。

7. ピリドンが 3 - ヒドロキシピリド - 4 -
オンである第 1 項から第 5 項いずれかに記載の医
薬用組成物。

8. 3 - ヒドロキシピリド - 4 - オンが窒素
原子上で、および 2 - または 6 - 位において単一
の付加的な置換基によって置換されている第 7 項
記載の医薬用組成物。

9. 単一の付加的な置換基が 2 - 位における
メチル基である第 8 項記載の医薬用組成物。

10. ピリドンが 3 - ヒドロキシ - 1 - メチ
ルピリド - 2 - オン、1 - エチル - 3 - ヒドロキ
シピリド - 2 - オン、3 - ヒドロキシ - 1 - プロ

ビルビリド-2-オン、3-ヒドロキシ-1-(1'-メチル-エチル)-ビリド-2-オン、3-ヒドロキシ-1,2-ジメチルビルビリド-4-オン、1-エチル-3-ヒドロキシ-2-メチルビルビリド-4-オン、3-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロピルビルビリド-4-オンまたは3-ヒドロキシ-1-(1'-メチルエチル)-2-メチルビルビリド-4-オンまたは生理学的に許容し得るカチオンを含むそれらの塩である第1項記載の医薬用組成物。

11. 3-ヒドロキシビルビリド-2-オンまたは3-ヒドロキシビルビリド-4-オンがそれらの塩の形であるよりは遊離の化合物の形態である前項いずれかに記載の医薬用組成物。

12. ビリドンが実質的に純粋な形である前項いずれかに記載の医薬用組成物。

13. 生理学的に許容し得る固体キャリアーを含む前項いずれかに記載の医薬用組成物。

14. タブレット・フォームである第13項記載の医薬用組成物。

4-オン、3-ヒドロキシ-1,2-ジメチルビルビリド-4-オンおよび3-ヒドロキシ-1,6-ジメチルビルビリド-4-オンを除く)である化合物。

20. 脂肪族炭化水素基が炭素数1~4である第19項記載の化合物。

21. 脂肪族炭化水素基がアルキル基である第19項または第20項記載の化合物。

22. 脂肪族炭化水素基が炭素数1~3のアサイクリックアルキル基である第21項記載の化合物。

23. 窒素原子に結合した水素原子および任意に環状炭素原子に結合した1ないしそれ以上の水素原子がメチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルからなる群から選ばれた同一または異なった置換基によって置換されている第19項記載の化合物。

24. 窒素原子にのみ置換されている3-ヒドロキシビルビリド-2-オンである第19項~第23項記載の化合物。

25. 3-ヒドロキシビルビリド-4-オンであ

15. 座薬である第13項記載の医薬用組成物。

16. 水または生理学的に許容し得る希釈剤として有機溶剤を含む媒体を有し、および溶液、懸濁液、またはエマルジョンである第1~第12項いずれかに記載の医薬用組成物。

17. 滅菌注射形態である第16項記載の医薬用組成物。

18. 単位投与形態である前項いずれかに記載の医薬用組成物。

19. 窒素原子に結合した水素原子が炭素数1~6の脂肪族炭化水素基および任意に環状炭素原子に結合した1ないしそれ以上の水素原子が炭素数1~6の脂肪族炭化水素基によって置換された3-ヒドロキシビルビリド-2-オンまたは3-ヒドロキシビルビリド-4-オンまたは生理学的に許容し得るカチオンを含むそれらの塩(但し、特定の化合物3-ヒドロキシ-1-メチル-ビルビリド-2-オン、3-ヒドロキシ-1-メチル-ビルビリド-4-オン、1-エチル-3-ヒドロキシビルビリド-

る第19項~第23項いずれかに記載の化合物。

26. 3-ヒドロキシビルビリド-4-オンが窒素原子上で置換されており、2-または6-位において単一の付加的な置換基によって置換されている第25項記載の化合物。

27. 単一の付加的な置換基が2-位におけるメチル基である第26項記載の化合物。

28. 1-エチル-3-ヒドロキシビルビリド-2-オン、3-ヒドロキシ-1-プロピルビルビリド-2-オン、3-ヒドロキシ-1-(1'-メチルエチル)-ビルビリド-2-オン、3-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロピルビルビリド-4-オンまたは3-ヒドロキシ-1-(1'-メチルエチル)-2-メチルビルビリド-4-オン、または生理学的に許容し得るカチオンを含むそれらの塩である第19項記載の化合物。

29. 窒素原子に結合した水素原子が脂肪族炭化水素基によって置換されており、随意に環状炭素原子に結合した水素原子の1ないしそれ以上が脂肪族炭化水素基によって置換されている3-

ヒドロキシビリド-2-オンまたは3-ヒドロキシビリド-4-オン、あるいは生理学的に許容し得るカチオンを含むそれらの塩であるキレート剤としてインビボに使用するための化合物。

3. 発明の詳細な説明

本発明は医薬用組成物に用いる化合物に関する。

ある種の病的状態、例えばサラセミア、鎌状貧血病(sickle cell anaemia)、特発性ヘモクロマトーシスおよび形成不全性貧血は正常な血液の輸血によって処置される。普通この様な輸血は広範囲の鉄負担(iron overload)に導くことが知られており、その条件はある種の他の環境において体に吸収される鉄の増加によっても生ずる。鉄負担は体内のフェリチンおよびトランスフェリンの飽和に次いで鉄の沈澱が生じ、多くの組織に悪影響があり、特に毒作用が心筋層、肝臓および内分泌器官に非再生性の変化を与えるので最も好ましくないものである。このような鉄負担は大抵はデスフェリオキサミン(desferrioxamine)を用いて処置する。しかしながら、この化合物はス

トレプトマイセスの培養によって得られる高価な天然生成物であって、かつ酸加水分解を受け易いので患者に経口投与できず、非経口的経路によって投与しなければならない。比較的多量のデスフェリオキサミンを長期間にわたって毎日必要とするので、これらの不利益が特に問題で膨大なこれに代わる薬剤の開発に向けられてきた。しかしながら、その研究は、鉄キレート剤またはヘモシデンリン貧食細胞、特にヒドロキサメート類、エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)同族体およびカテコール類の3つのクラスに主に集中している。ヒドロキサメート類は一般にデスフェリオキサミンと同様の欠点を有し、高価で酸に不安定であり、他の2つは細胞内の位置から鉄を除くのに有効でない。さらにある種のカテコール誘導体は肝臓および脾臓に保持され、EDTA同族体はカルシウムに対する高い親和性を有し、その結果、関連する毒性問題を有している。

従って、本発明者らは広範囲の化合物の鉄キレート化能を研究し、鉄負担を含む症状の処置に特

に使用される一群の化合物を同定した。

本発明は窒素原子に結合した水素原子が炭素数1~6の脂肪族炭化水素基によって置換され、かつ随意に環状炭素原子に結合した水素原子の1ないしそれ以上が炭素数1~6の脂肪族炭化水素基によって置換された3-ヒドロキシビリド-2-オンまたは3-ヒドロキシビリド-4-オンまたはそれらの生理学的に許容し得るカチオンの塩、および生理学的に許容し得る希釈剤またはキャリアーを含む医薬用組成物に関する。

3-ヒドロキシビリド-2-および-4-オン類は、一種以上の脂肪族炭化水素基を有していてもよく、特に窒素原子に結合した炭化水素基は環状炭素原子に結合したどの脂肪族炭化水素基と異なってもよい。しかしながら、炭素原子に結合した基はそれが2以上存在する場合には通常同じものである。脂肪族炭化水素基はそれが窒素原子に結合するか炭素原子に結合するかによらず、サイクリックまたはアサイクリックであってよく、また側鎖を有していてもよく、あるいは後者の場

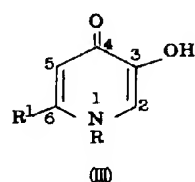
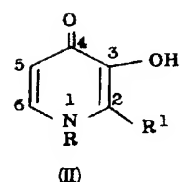
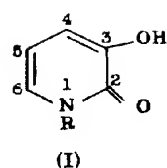
合には特に直鎖であってよく、また不飽和あるいは特に飽和であってよい。炭素数1~4の基および特に炭素数1~3の基が特に好ましい。アルキル基が好ましく、例えばサイクリックの基、例えばシクロプロピルおよび特にシクロヘキシルであるが、より特に好ましい基はアサイクリックアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピルおよびイソプロピルである。環状炭素原子が脂肪族炭化水素基または複数の基によって置換されている時は、これらの基は好ましくはメチルであるが、窒素原子を置換する基の場合にはより大きな基がしばしば使用され、特有の利益をもたらす。2種ないし3種の脂肪族炭化水素基で置換されるよりもむしろ一つだけ置換されているのが好ましい環状炭素原子の置換は3-ヒドロキシビリド-4-オンの場合に特に好ましく、例えば6-、特に2-位の位置において置換されるのが好ましいが、3-ヒドロキシビリド-2-オンでは、環状炭素原子に別の脂肪族炭化水素置換基を有さないものがしばしば使用される。特に環状炭素原子が

より大きい脂肪族炭化水素基によって置換されている時には、 $\begin{array}{c} \text{—C—C—} \\ \parallel \quad | \\ \text{O} \quad \text{OH} \end{array}$ システムに対するアルフ

ァ位の炭素原子上での置換を避けるのが好ましい。このシステムは鉄との複合体形成に関係し、より大きい脂肪族炭化水素基の隣接部分は、コンプレックス形成を抑制する立体効果をもたらす。

この化合物は所望ならば生理学的に許容し得るカチオン、例えばナトリウムのごときアルカリ金属、第4級アンモニウムイオンまたはプロトン化アミン、例えばトリス（トリスは2-アミノ-2-ヒドロキシメチルプロパン1,3-ジオールを表わす）から誘導されるカチオンの塩を形成して使用してもよい。塩形成は化合物の水溶性を増加する上で有利であるが、一般には塩よりも化合物それ自体の使用が好ましい。

本発明の組成物に使用してもよい特定の化合物の例は以下の式I、IIおよびIIIで示される：



[式中、Rはアルキル基、例えばメチル、エチル、n-プロピルまたはイソプロピルおよびR¹は水素またはアルキル基、例えばメチルである]。これらの化合物および本発明組成物に使用される他の化合物のうちで3-ヒドロキシピリド-4-オンが特に好ましい。

上述の多くの化合物は新規であるが、低分子量化合物のいくつかは知られている。例えばRがメチルである式Iの化合物、Rがメチルであり、R¹が水素またはメチルであるか、RがエチルでありR¹が水素である式IIの化合物およびRとR¹がメチルである式IIIの化合物は知られている。

したがって本発明はまた、化合物それ自体、即ち、窒素原子に結合した水素原子が脂肪族炭化水素基によって置換された3-ヒドロキシピリド-

2-オンまたは3-ヒドロキシピリド-4-オン、環状炭素原子に結合した水素原子の1ないしそれ以上が脂肪族炭化水素基で置換された3-ヒドロキシピリド-2-オンまたは3-ヒドロキシピリド-4-オンおよび生理学的に許容し得るカチオンを含むそれらの塩を包含する。しかし特定の化合物、3-ヒドロキシ-1-メチル-ピリド-2-オン、3-ヒドロキシ-1-メチル-ピリド-4-オン、1-エチル-3-ヒドロキシピリド-4-オン、3-ヒドロキシ-1,2-ジメチルピリド-4-オンおよび3-ヒドロキシ-1,6-ジメチルピリド-4-オンは除く。

3-ヒドロキシ-ピリド-2-オン化合物は便宜的には相当する2,3-ジヒドロキシピリジンの窒素原子上で親核置換(nucleophilic substitution)によって調製してもよい。例えば、有機塩化物R'X(式中、R'は所望の3-ヒドロキシピリド-2-オンの窒素原子上に存在する脂肪族炭化水素基およびXはヨード基を表わす)を用い、相当する2,3-ジヒドロキシピリジン

の窒素原子上で親核置換によって調製してもよい。この3-ヒドロキシピリド-4-オン化合物は、便宜的には同様にして、あるいはより容易に入手し得る相当する3-ヒドロキシ-4-ピロンから調製してもよい。即ち、3-ヒドロキシ-4-ピロンはヒドロキシ基の保護、例えばベンジルオキシ基のごときエーテル基として保護し、3-ヒドロキシピリド-4-オンに変えてもよい。保護化合物と化合物R'NH₂(式中、R'は所望の3-ヒドロキシピリド-4-オンの窒素原子上に存在する脂肪族炭化水素基を表わす)の反応は塩基、例えば水酸化ナトリウムのごときアルカリ金属水酸化物の存在下に行なう。保護基を次いで除去してもよい。化合物は常套の手段にしたがって適当な塩と反応させることによりその水酸基において、これをアニオン(OH→O⁻)に変えることにより形成した塩に変えてもよい。

これらの方法はこれらの化合物に使用し得る唯一の方法ではなく、当業者にとって明らかな種々の別の方法を使用してもよいことは当然である。

一般に化合物は、実質的に純粋な形に単離（即ち、実質的に工業製品の副産物を有しない）したものが好ましい。

この化合物は種々の方法により家畜、または特にヒトの医薬用に調剤してもよい。例えば、液状希釈剤を用いた水性、油性または乳化組成物として使用してもよく、これは通常、非経口投与に使用され、従って滅菌され、発熱物質（pyrogen）を有しない。しかしながら、前述のデスフェリオキサミンに関して検討したことから明らかなごとく、経口投与が好ましく、本発明化合物はこのような経路によって投与することができる。液体希釈剤を含む組成物は経口投与に使用することができるが、固体のキャリアー、例えば常套の固体キャリアー、例えばデンプン、ラクトース、デキストリンまたはマグネシウムステアレートを含む組成物を使用するのが好ましい。

注射または経口投与以外の投与方法をヒトおよび家畜に用いてもよく、例えばヒトの座薬に使用してもよい。

ロキシピリド - 2 - および - 4 - オン類が特に鉄負担を有する患者から鉄を除去するのに適していることを見出した。この化合物はたいがいの生理学的 pH 領域において中性の 3 : 1 鉄コンプレックスを形成し、これらはカルシウムまたはマグネシウムと配位しない利点を有する。この化合物とそれらのコンプレックスは n - オクタノール中に分配し、生物学的な膜を透過することを示す。この性質は ^{59}Fe でラベルした鉄コンプレックスがエリスロサイト類を透過する能力を試験することによって実際に確認される。種々の化合物の、およびそれらの鉄コンプレックスの測定した分配係数（ K_{part} ）を実施例 5 の表 - 1 に掲げる。遊離の化合物およびその鉄コンプレックスの両者の膜を透過する能力は重要であるが、両者がある程度の水溶性を有することもまた望ましい。好ましい化合物は遊離の化合物に対する K_{part} の値が 0.05 以上、3.0 以下、特に 0.2 以上、1.0 以下であって、鉄コンプレックスの K_{part} の値が 0.02 以上、6.0 以下、特に 0.2 以

組成物は投与単位、即ち、1 回投与量またはその倍数または約数倍投与量をそれぞれが含む分割した形に調剤してもよい。所定の活性化合物の投与量は組成物に使用した特定の化合物を含む種々の因子に依存しているが、人体中に存在する鉄の量を満足すべき程度にコントロールするにはしばしば 1 日の投与量として約 0.1g ~ 5g、特に約 0.5g ~ 2g を用いてしばしば達成され、家畜の投与量は体重 1kg 当りほぼ同程度であることを説明書に述べてもよい。しかしながら、ある種の環境においては 1 日の投与量をそれよりも少なく、あるいは多くすることが適していることが理解されるであろう。所望ならば、本発明化合物を 2 種以上、医薬用組成物に加えてもよく、あるいは他の活性化合物を組成物に加えてもよい。

3 - ヒドロキシ - 1 - メチルピリド - 4 - オン はヘモジデリン食細胞として以前から認められているが、この様な化合物が医薬分野において用いてもよく、かつ真に有用であることは今まで知られていなかった。本発明者らは上述の 3 - ヒド

ロキシピリド - 2 - および - 4 - オン類が特に鉄負担を有する患者から鉄を除去するのに適していることを見出した。この化合物はたいがいの生理学的 pH 領域において中性の 3 : 1 鉄コンプレックスを形成し、これらはカルシウムまたはマグネシウムと配位しない利点を有する。この化合物とそれらのコンプレックスは n - オクタノール中に分配し、生物学的な膜を透過することを示す。この性質は ^{59}Fe でラベルした鉄コンプレックスがエリスロサイト類を透過する能力を試験することによって実際に確認される。種々の化合物の、およびそれらの鉄コンプレックスの測定した分配係数（ K_{part} ）を実施例 5 の表 - 1 に掲げる。遊離の化合物およびその鉄コンプレックスの両者の膜を透過する能力は重要であるが、両者がある程度の水溶性を有することもまた望ましい。好ましい化合物は遊離の化合物に対する K_{part} の値が 0.05 以上、3.0 以下、特に 0.2 以上、1.0 以下であって、鉄コンプレックスの K_{part} の値が 0.02 以上、6.0 以下、特に 0.2 以

上、1.0 以下であることを示す。表 - 1 は前述した本発明組成物中の化合物の構造に関する選択が上述した領域と広く一致する鉄コンプレックスとしての、および遊離状態での両方の K_{part} 値を有する化合物に導く。

3 - ヒドロキシピリド - 2 - オン類および 3 - ヒドロキシピリド - 4 - オン類は $100 K_{\text{sol}}$ 値

$$\{ 100 K_{\text{sol}} \text{ は } 100 \beta_{\text{Fe(L)}n} + 21 - [p K_{\text{sp}} + n \log a_{\text{L(H+)}} + m \log a_{\text{L}} (\text{Ca}^{++})] \}$$

（式中、 $100 \beta_{\text{Fe(L)}n}$ は鉄（Ⅲ）に対する問題の（化合物中の）リガンドの累積親和定数、 $p K_{\text{sp}}$ は $\text{Fe} \cdot (\text{OH})_3$ に対する生成物の溶解度の負対数であって 3.9 の値を有し、n および m はそれぞれリガンドに結合する水素およびカルシウムイオンの数であり、 $a_{\text{L(H+)}}$ および $a_{\text{L}} (\text{Ca}^{++})$ はそれぞれ水素イオンとカルシウムイオンに対するリガンドの親和性である）によって明示される鉄（Ⅲ）に対する高い親和性を有する。鉄（Ⅲ）ハイドロオキシドを溶解するためには、 $100 K_{\text{sol}}$ は 0 より大きくなければならず、

トランスフェリンから鉄を除去するためには $\log K_{sol}$ は 6.0 以上であるべきである。実施例によれば、3-ヒドロキシ-1-メチルピリド-2-オンおよび 1,2-ジメチル-3-ヒドロキシピリド-4-オンに対する $\log K_{sol}$ 値はそれぞれ 10.0 および 9.5 であり、約 4.0 の二座配位のヒドロキサメート、約 8.0 のカテコール、6.0 のデスフェリオキサミンおよび 2.0 のジエチレントリアミンペンタ酢酸 (DTPA) のそれに比べて好ましい。さらに効果的に鉄を除去する化合物の能力はインビトロ試験とマウスのインビボ試験によって確認された。後者の試験はこの化合物が酸性条件下において安定であるため、腹腔内的あるいは胃チューブ (stomach tube) によって経口的に投与されるかどうかにかかわらず、有効な点が特に重要である。鉄配位薬剤として使用するために従来提案されていた他の形の化合物には経口活性は一般に存在せず、ある種の EDTA 同族体はこの様な活性を示すけれども、これらは医薬用途には欠点を有する。

過剰のヨウ化メチルを注ぎ出し、蒸溜水 10 ml を褐色残渣に加え、混合物の水相が透明になるまで二酸化硫黄ガスを混合物へ吹き込んだ。反応混合物の pH は炭酸ナトリウム水溶液 (1M) を用いて 6 に調整し、得られた溶液を硫酸アンモニウムで飽和させ、塩化第二鉄溶液を添加してもクロロホルム層が青色に着色しなくなるまでクロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を一緒にし、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を真空下で蒸発させ、得られた残渣を活性炭を用いて石油エーテル (b.p. 100~120°C) から再結晶させて、3-ヒドロキシ-1-メチルピリド-2-オン [μ , p. 129~131°C; ν_{\max} (nujol) 1660, 3100 cm^{-1} ; δ (d_6 DMSO) 3.6 (s, 3H), 6.1 (t, 1H), 6.8 (μ , 2H), 7.3 (s, 1H); M^+ 125] を得た。

実施例 2: 他の 3-ヒドロキシピリド-

2-オン類の調製

2,3-ジヒドロキシピリジンを実施例 1 にお

この化合物の主な用途は鉄の除去にあるが、これらはまた有害な量で生体内に存在するある種の他の物質の除去に対してもかなり重要である。即ち、本発明は、上述のごとく有害量の金属、特に鉄を体内から除去するために 3-ヒドロキシピリド-2-または-4-オンまたはそれらの塩の使用を含む。さらに本発明はまた、体内に有害量の金属、特に鉄を有する患者の処置方法であって、患者にある量の上述の 3-ヒドロキシピリド-2-または 4-オンまたはそれらの塩を投与して患者の体内にあるこの金属のレベルを減少させる方法を含む。

本発明を以下の実施例によって説明する。

実施例 1: 3-ヒドロキシ-1-

メチルピリド-2-オンの調製

2,3-ジヒドロキシピリジン 5.55g を封管内においてヨウ化メチル 20 ml に懸濁させ、140°C で 24 時間加熱した。暗褐色残渣がヨウ化メチルから分離層として形成されたときに反応を終了し、封管をドライアイスで冷却後、開封した。

いてヨウ化メチルを用いたのと類似の条件下でヨウ化エチル、ヨウ化 n-プロピルまたはヨウ化イソプロピルと反応させた。反応混合物を前記実施例 1 に記載のようにして処理し、以下の化合物を得た。

1-エチル-3-ヒドロキシピリド-2-オン:

μ , p. 130~132°C; ν_{\max} (nujol) 1620, 3100 cm^{-1} ; δ (d_6 DMSO) 1.2 (t, 3H), 3.8 (μ , 2H), 6.0 (t, 2H), 6.8 (μ , 2H), 8.9 (s, 1H); M^+ 139。

3-ヒドロキシ-1-プロピルピリド-

2-オン:

μ , p. 148°C; ν_{\max} (nujol) 1620, 3150 cm^{-1} ; δ (d_6 DMSO) 0.7 (t, 3H), 1.5 (μ , 2H), 3.7 (t, 2H), 5.8 (t, 1H), 6.5~7.0 (μ , 2H), 8.7 (s, 1H); M^+ 153。

3-ヒドロキシ-1-(2'-

メチルエチル)ピリド-2-オン:

μ . p . 190℃ ; ν_{\max} (nujol) 1660、
3200 cm^{-1} ; δ (d₆ DMSO) 1.0 (d ,
6H) 、6.0 (■ , 1H) 、6.5 (t , 1H) 、
6.7 (■ , 2H) ; M^+ 153 .

実施例3 : 3-ヒドロキシ-1,2-

ジメチルピリド-4-オンの調製

3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピロン :

メタノール225 ml 中の3-ヒドロキシ-2-
メチル-4-ピロン22.2g をNaOH7.5
g を含有した水酸化ナトリウム水溶液25 ml に添
加した。ベンジルクロリド25.5g を加え、混
合物を6時間還流後、一夜冷却した。メタノール
の大部分を真空下で除去し、残渣を水50 ml で処
理した。この混合物をジクロロメタンで抽出した
(3×25 ml)。抽出物を一緒にして、5% w /
v NaOHで洗浄し(2×25 ml)、次いで水洗
し(2×25 ml) 硫酸マグネシウムで乾燥した。
溶媒を蒸発させて得た粗製の3-ベンジルオキシ
-2-メチル-4-ピロン(35g、92%)を
減圧下、窒素雰囲気中で蒸溜して無色オイル状物

(分解) : ν_{\max} (nujol) 1620、3150
 cm^{-1} ; δ (d₆ DMSO) 2.3 (s , 3H) 、
3.8 (s , 3H) 、6.9 (d , 1H) 、7.
8 (d , 1H) ; M^+ 139] 1g を得た。

実施例4 : 他3-ヒドロキシピリド-

4-オン類の調製

上記実施例のようにして調製した3-ベンジル
オキシ-2-メチル-4-ピロンを、塩酸メチル
アミンを用いた上記実施例3記載の条件と類似の
条件下でエチルアミン、n-プロピルアミン、イ
ソプロピルアミン、n-ブチルアミンまたはn-
ヘキシルアミンの塩酸塩と反応させた。反応混合
物を上記実施例3のようにして処理し、水酸基を
脱保護して以下の化合物を得た。

1-エチル-3-ヒドロキシ-2-

メチルピリド-4-オン :

μ . p . 190℃ ~ 195℃ ; ν_{\max} (nujol)
1620、3150 cm^{-1} ; δ (d₆ DMSO) 1.
1 (t , 3H) 、2.6 (s , 3H) 、3.5
(■ , 2H) 、7.3 (d , 1H) 、8.5 (d ,

(b . p . 148℃ / 0.2 mm) 28g を得た。

1,2-ジメチル-3-

ベンジルオキシピリド-4-オン :

3-ベンジルオキシ-2-メチル-4-ピロン
4.8g および塩酸メチルアミン1.56g を水
200 ml に溶解させ、水酸化ナトリウム2g 含有
エタノール100 ml を加えた。混合物を室温で6
日間攪拌後、濃塩酸を用いてpH2まで酸性化し、
蒸発乾燥した。得られた無色固体を水洗後、クロ
ロホルムで抽出した(2×50 ml)。クロロホル
ム抽出物を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥し、
蒸発によって1,2-ジメチル-3-ベンジルオ
キシピリド-4-オン3.2g を得た。

1,2-ジメチル-3-

ヒドロキシピリド-4-オン :

1,2-ジメチル-3-ベンジルオキシピリド
-4-オン2g を濃臭化水素酸10 ml 中に添加し、
蒸気浴中で30分間加熱した。得られた混合物を
水から再結晶させて、1,2-ジメチル-3-ヒ
ドロキシピリド-4-オン [μ . p : 230℃

1H) ; M^+ 153 .

3-ヒドロキシ-2-メチル-1-

プロピルピリド-4-オン :

μ . p . 182 ~ 183℃ ; ν_{\max} (nujol)
1630、3200 cm^{-1} ; δ (d₆ DMSO) 0.
9 (t , 3H) 、1.6 (■ , 2H) 、2.43
(s , 3H) 、4.2 (t , 2H) 、7.1 (d ,
1H) 、8.15 (d , 1H) ; M^+ 167 .

3-ヒドロキシ-2-メチル-1-(1'-

-メチルエチル)ピリド-4-オン :

μ . p . 198 ~ 200℃ ; ν_{\max} (nujol)
1630、3150 cm^{-1} ; δ (d₆ DMSO) 1.
28 (d , 6H) 、2.43 (s , 3H) 、4.
8 (■ , 1H) 、7.15 (d , 1H) 、8.1
5 (d , 1H) ; M^+ 167 .

1-ブチル-3-ヒドロキシ-2-

メチルピリド-4-オン :

μ . p . 188 ~ 190℃ ; ν_{\max} (nujol)
1630、3200 cm^{-1} ; δ (d₆ DMSO) 0.
9 (t , 3H) 、1.3 (■ , 4H) 、2.41

(s, 3H)、4.2(t, 2H)、7.2(d, 1H)、8.3(d, 1H); $M^+ 181$ 。

1-ヘキシル-3-ヒドロキシ-2-

メチルピリド-4-オン:

μ , p, 166~168°C; ν_{\max} (nujol) 1630, 3200 cm^{-1} ; δ (d₆ DMSO) 0.8(t, 3H)、1.3(μ , 8H)、2.5(s, 3H)、4.2(t, 2H)、7.4(d, 1H)、8.3(d, 1H); $M^+ 209$ 。

実施例5: 3-ヒドロキシピリド-2-

および-4-オン類およびそれらの鉄コンプレックスの分配データ

分配係数 K_{part} (これは、n-オクタノールおよびトリスクロライド水溶液 (20% M, pH 7.4) 間の分配における (n-オクタノール中の化合物の濃度) / (水相中の化合物の濃度) 比である) を、実施例1~4の種々の化合物およびそれらのイオンコンプレックス (10⁻⁴ Mにおいて) に対し20°Cでスペクトルフォトメトリーにより測定した。酸で洗浄したガラス容器を操作中

ずっと使用し、10⁻⁴ M水溶液5mlとn-オクタノール5mlを1分間混合し、次いで水性n-オクタノール混合物を1000gで30秒間遠心にかけた。得られた2つの相をそれぞれスペクトルフォトメトリーによって濃度測定するために分離した。遊離のヒドロキシピリドン類に対しては220~340nmで濃度を測定し、鉄コンプレックスに対しては340~640nmを用いた。

得られた典型的な値を表-1に示す。表-1の値から1-(1'-メチルエチル)基によって1-プロピル基の置換のごとく構造上の微細な変更が K_{part} 値に非常に大きな変化を与えることが解る。

実施例6: インビトロでの鉄結合能力の試験

本実施例において使用する3-ヒドロキシピリドン類を実施例1~4に記載のごとくして調製した。

(1) フェリチンからの鉄の移動

馬の脾臓フェリチン (Sigma) をさらに精製することなく用いた。その鉄含量を420nmでスペクトロフォトメトリーで測定した。ホスフェート・バッファ・サリーン (ダルベコ-OXOID, 10⁻⁶ M, pH 7.4) 中のフェリチン溶液をビスキング (Visking) 透析チューブ中に入れ、表-2に示すとき、種々のピリドン類の3×10⁻³ Mバッファ溶液に対して透析した。透析溶液中の得られた鉄(III)コンプレックスの吸収スペクトルを6時間後および24時間後に記録した。比較のためこの方法をブランク・コントロールを用いて繰り返した。

得られた結果を表-2に示す。表には供試化合物によって除去されたフェリチン結合鉄のパーセントを示す。比較のため1×10⁻³ Mデスフェ

表-1: 分配係数

| 化 合 物 | 分配係数 K | |
|-------------------------------------|----------|--|
| | 遊離化合物 | 鉄コンプレックス [Fe(III)(化合物) ₃] |
| 3-ヒドロキシ-1-メチルピリド-2-オン | 0.44 | 0.10 |
| 1-エチル-3-ヒドロキシピリド-2-オン | 0.52 | 1.06 |
| 3-ヒドロキシ-1-プロピルピリド-2-オン | 0.78 | 6.20 |
| 3-ヒドロキシ-1-(1'-メチルエチル)-ピリド-2-オン | 3.10 | 13.50 |
| 3-ヒドロキシ-1,2-ジメチルピリド-4-オン | 0.21 | 0.05 |
| 1-エチル-3-ヒドロキシ-2-メチルピリド-4-オン | 0.40 | 0.03 |
| 3-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロピルピリド-4-オン | 0.67 | 0.53 |
| 3-ヒドロキシ-1-(1'-メチルエチル)-2-メチルピリド-4-オン | 0.95 | 0.20 |
| 1-プロピル-3-ヒドロキシ-2-メチルピリド-4-オン | 5.30 | 7.70 |

リオキサミン (Grichton et al, J. Inorganic Biochem., 1980, 13, 305) および $6 \times 10^{-3} \text{ M}$ L I C A M S (Tufano et al, Biochem. Biophys. Acta, 1981, 668, 420) を用いた類似の試験の文献に報告された結果を表に示す。ビリドン化合物はデスフェリオキサミンおよび L I C A M S と対比してフェリチンから鉄を有効に除去することができることが解る (後者はアスコルビン酸の存在下に鉄イオンを除去するであろうが、この様な混合物は治療用に取り扱うには非常に困難である)。表-2 に示されたこれらの結果はセファデックス G 10 上でクロマトグラフィーにかけることによりそれぞれの場合の反応生成物からアポフェリチンと 3-ヒドロキシビリドン鉄コンプレックスを分離することによって確認した。

表-2: フェリチンからの鉄の除去

| 化 合 物 | 除 去 鉄 % | |
|--------------------------------------|---------|------|
| | 6時間 | 24時間 |
| コントロール | 0 | 0 |
| 3-ヒドロキシ-1-メチルビリド-2-オン | 11 | 22 |
| 1-エチル-3-ヒドロキシビリド-2-オン | 14 | 24 |
| 3-ヒドロキシ-1-プロピルビリド-2-オン | 11 | 21 |
| 3-ヒドロキシ-1-(1'-メチルエチル)-ビリド-2-オン | 11 | 20 |
| 3-ヒドロキシ-1,2-ジメチルビリド-4-オン | 14 | 31 |
| 1-エチル-3-ヒドロキシ-2-メチルビリド-4-オン | 19 | 34 |
| 3-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロピルビリド-4-オン | 15 | 26 |
| 3-ヒドロキシ-2-メチル-1-(1'-メチルエチル)-ビリド-4-オン | 17 | 24 |
| 1-ブチル-2-ヒドロキシ-2-メチルビリド-4-オン | 6 | 7 |
| デスフェリオキサミン (1M) | 1.5 | - |
| L I C A M S (6M) | 0 | - |
| L I C A M S (6M+12M アスコルビン酸) | 7 | - |

(2) トランスフェリンからの鉄の移動

ヒトのトランスフェリン (Sigma) をベイツとシュラベック (J. Biol. Chem., (1973) 248, 3228) の方法によって $\text{Fe}(\text{III})$ を充填した。 $^{59}\text{Fe}(\text{III})$ トランスフェリン (10^{-5} M) を表-2 に示す種々のビリドン類の1つのトリスHCl (0.1 M , $\text{pH} 7.4$) の $4 \times 10^{-3} \text{ M}$ 溶液で4時間および18時間の間インキュベートした。次いで、この溶液をホスフェート・バッファー・サリールに対し24時間透析した。透析チューブに残存する ^{59}Fe を記録した。比較のため、この方法をデスフェリオキサミンで4時間および18時間インキュベートを繰り返し、および EDTA を用いて4時間インキュベートすることにより繰り返した。

得られた結果を供試化合物によって除去されたトランスフェリン結合鉄のパーセントで表-3 中に示す。ビリド-4-オン化合物はわずか4時間後でさえデスフェリオキサミンまたは EDTA と比較して、鉄除去に非常に有効であることが解る。

ビリド-2-オン化合物の鉄除去における効果は、4時間後においてデスフェリオキサミンならびに EDTA のそれと類似したレベルであるが、18時間後には著しく増加する。これに対し、18時間におけるデスフェリオキサミンのレベルは実質的に4時間の時のそれとほとんど同じである。

類似の効果の相対レベルが鉄をスペクトルフォトメトリーで測定した時、観察された。さらに表-3 に示された結果は、それぞれの場合の反応生成物から3-ヒドロキシビリドン鉄コンプレックスとアポトランスフェリンをセファデックス G 10 を用いたクロマトグラフィーによって分離することによって確認した。

表-3: トランスフェリンからの鉄の除去

| 化 合 物 | 除 去 鉄 % | |
|--------------------------------------|---------|------|
| | 6時間 | 24時間 |
| コントロール | 0 | 0 |
| 3-ヒドロキシ-1-メチルピリド-2-オン | 11 | 62 |
| 1-エチル-3-ヒドロキシピリド-2-オン | 12 | 52 |
| 3-ヒドロキシ-1-プロピルピリド-2-オン | 15 | 45 |
| 3-ヒドロキシ-1-(1'-メチルエチル)-ピリド-2-オン | 17 | 57 |
| 3-ヒドロキシ-1,2-ジメチルピリド-4-オン | 90 | 91 |
| 1-エチル-3-ヒドロキシ-2-メチルピリド-4-オン | 88 | 90 |
| 3-ヒドロキシ-2-メチル-1-プロピルピリド-4-オン | 90 | 92 |
| 3-ヒドロキシ-2-メチル-1-(1'-メチルエチル)-ピリド-4-オン | 94 | 94 |
| デスフェリオキサミン | 17 | 22 |
| EDTA | 27 | - |

実施例7: 鉄結合能力のインビボ試験

本実施例に使用される3-ヒドロキシピリドン類を実施例1、3および4に記載のごとくして調製した。

鉄デキストラン(2mg)を隔週ごとに4週間経口的にマウスに注射した。最後の注射後2週間⁵⁹Feラクトフェリン(ヒトのラクトフェリン、注射2Ci当り1mg)を試験静脈(tail vein)を介してそのマウスに注射した。次いで、マウスをそれぞれカゴに入れた。10日後、表-4に示した種々のピリドン類の1つをマウスのグループに腹腔内に、または胃内に1匹当り10mg投与した。鉄の排泄を12または24時間ごとに化合物の投与前3日および投与後2日にわたって記録した。比較のためこの方法をブランク・コントロールとマウス1匹当り10mgのデスフェリオキサミンを投与したものについて繰り返した。

得られた結果を表-4に示す。結果はコントロールを100%排泄として得られたものである。この結果は経口投与に関し、ピリドン類の格別

の効果をデスフェリオキサミンとの比較で説明している。大きい標準偏差(SD)値は、一様に肯定的なプラスの結果が高いSD₀値(これは上記結果が0とはさほど異ならないことを示唆する)をもたらすとき誤認は述べられねばならない。しかしながら、ここではその様なケースではなく、大きいSD値はプラスの応答が広範囲にわたる結果である(得られた値の範囲を各化合物につぎ表に示す)。

表-4: インビボでの鉄の排泄

| 化 合 物 | 腹 腔 内 投 与 | | 胃 内 投 与 | |
|--------------------------|-----------|---------------------------------|---------|---------------------------------|
| | マウスの数 | ⁵⁹ Fe±SD (値の範囲)の排泄 % | マウスの数 | ⁵⁹ Fe±SD (値の範囲)の排泄 % |
| コントロール | 12 | 100±10 | 1 | - |
| 3-ヒドロキシ-1-メチル-ピリド-2-オン | 7 | 150±30 (107-192) | 3 | 235±30 (222-240) |
| 1-エチル-3-ヒドロキシ-ピリド-2-オン | 13 | 223±117 (133-590) | 13 | 188±66 (95-303) |
| 3-ヒドロキシ-1-プロピルピリド-2-オン | 13 | 169±49 (112-280) | 13 | 149±56 (53-260) |
| 3-ヒドロキシ-1,2-ジメチルピリド-4-オン | 7 | 265±70 (181-401) | 3 | 320±90 (242-425) |
| デスフェリオキサミン | 7 | 340±90 (172-472) | 3 | 90±20 (80-107) |

第1頁の続き

⑫発 明 者 ジヤック・シルバー
イギリス国イングランド・ロンドン・エヌ・ダブリュー3ハイ
パーストツク・ヒル・スタンベ
リー・コート50番